

低分子肝素预防妇科术后深静脉血栓形成的 Meta-分析

张 峰, 陈雁南, 杨 立, 任琛琛

郑州大学第三附属医院 妇二病区, 河南 郑州 450000

摘要:目的 评价低分子肝素预防妇科术后深静脉血栓形成的安全性。方法 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库(VIP), 收集从建库至2017年10月低分子肝素预防妇科术后深静脉血栓形成的随机对照研究(RCT)及队列研究, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta-分析。结果 共纳入9项 RCT 和3项队列研究。结果显示, 试验组(围手术期使用低分子肝素)和对照组(围手术期未使用低分子肝素)在术后输血率、术后盆腔引流量、凝血酶原时间(PT)、血小板计数(PLT)方面无显著性差异。试验组的活化部分凝血活酶时间(APTT) [MD=1.21, 95%CI(0.55, 1.86), $P=0.0003$] 长于对照组, 而 D-二聚体值 [MD=-0.21, 95%CI(-0.37, -0.06), $P=0.006$] 低于对照组。结论 低分子肝素预防妇科术后深静脉血栓形成比较安全, 不增加术后输血率, 可以改善术后高凝状态。

关键词: 低分子肝素; 妇科手术; 安全性; Meta-分析

中图分类号: R972.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)04-0676-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.035

Meta-analysis of low molecular weight heparin used for thromboprophylaxis in gynecologic surgery

ZHANG Feng, CHEN Yannan, YANG Li, REN Chenchen

Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To evaluate the safety of low molecular weight heparin (LMWH) in the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic surgery. **Methods** Databases including PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, WanFang and VIP were retrieved and collected randomized controlled trials (RCTs) and cohort studies from the inception to October 2017. RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **Results** A Total of 9 RCTs and 3 cohort studies were included. The results showed that no significant differences were found in postoperative transfusion rates, amount of pelvic drainage, PT and PLT between control group (The patients did not use LMWH during the perioperative period) and experimental group (The patients used LMWH during the perioperative period). The APTT [MD=1.21, 95%CI(0.55, 1.86), $P=0.0003$] was longer in experimental group than that of control group. However, the D-dimer [MD=-0.21, 95%CI(-0.37, -0.06), $P=0.006$] was lower in experimental group than that of control group. **Conclusion** It is safe to use LMWH perioperatively in gynecologic surgery. LMWH couldn't increase postoperative transfusion rates, and could improve postoperative hypercoagulability.

Key words: low molecular weight heparin (LMWH); gynecologic surgery; safety; Meta-analysis

深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)是妇科术后严重的并发症之一, 特殊体位、术后制动、恶性肿瘤、高龄、服用激素等均是妇科盆腔术后形成血栓的高危因素, 血栓一旦脱落可引起肺动脉栓塞, 危及患者生命。美国胸科医师协会第九版《抗栓治疗及血栓预防循证临床指南》^[1]指出, 接受妇科盆腔手术且血栓形成中等风险以上者, 建议使用低分子肝素(low molecular weight

heparin, LMWH)和(或)机械法预防血栓。低分子肝素具有强的抗凝作用, 可改善血液高凝状态, 有效降低妇科恶性肿瘤患者术后DVT的发生率^[2]。

另一方面, LMWH使用中的安全性逐渐引起临床医师的关注, 虽然许多报道称 LMWH 与不使用药物相比围手术期的出血量没有显著性差异, 但也有研究显示子宫切除术后出血与 LMWH 预防性使用呈正相关^[3]。为探讨 LMWH 在妇科围手术期

收稿日期: 2017-11-26

第一作者: 张 峰, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为妇科肿瘤。Tel: (0371)66903131 E-mail: guohuagu@sina.com

预防妇科术后深静脉血栓形成的安全性,本研究收集国内外相关文献,采用 Meta-分析的方法,评价 LMWH 对妇科盆腔手术后出血量及凝血功能的影响,给临床应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 研究纳入和排除标准

1.1.1 研究类型 临床随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 和队列研究,文种包括英文和中文。

1.1.2 研究对象 行妇科盆腔手术的患者,包括恶性肿瘤及良性疾病,无严重的心肺及循环系统等内科疾病,手术方式包括开腹、腹腔镜及宫腔镜,种族、国籍不限。

1.1.3 干预措施 试验组:围手术期使用任何一种低分子肝素,品种和剂量不限,给药方式为皮下注射;对照组:未使用任何一种抗凝药物,用或不用充气加压装置。

1.1.4 结局指标 ①术后输血人数;②术后 3~5 d 凝血酶原 (PT) 时间 (s^{-1});③术后 3~5 d 活化部分凝血活酶 (APTT) 时间 (s^{-1});④术后 3~5 d D-二聚体 (mg/L);⑤术后盆腔引流量 (mL);⑥术后 3~5 d 血小板计数 (PLT, $\times 10^9/L$)。

1.1.5 排除标准 ①试验分组与要求不符;②相关结局指标不全且与作者联系后仍无法获取数据;③静脉血栓栓塞症病史、下腔静脉滤器植入以及术前长期抗凝者;④非中、英文文献。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网 (CNKI)、万方数据库、维普数据库 (VIP),检索时限均为从建库至 2017 年 10 月。中文数据库以低分子肝素预防血栓形成、预防静脉血栓栓塞症、妇科手术、子宫切除术、盆腔手术、失血、出血、凝血、凝血功能为主要检索词;英文数据库以 low molecular weight heparin、thromboprophylaxis、venous thromboembolism prophylaxis、gynecologic surgery、hysterectomy、pelvic surgery、blood loss、bleeding、coagulation、blood clotting function 为主要检索词。

1.3 文献筛选及文献质量评价

由 2 位评价员独立提取资料,并交叉核对,如遇分歧,则咨询第三方协助判断或通过查找研究文献后讨论解决。

RCT 根据 Cochrane 手册中偏倚风险评估工具^[4]

进行评价,评价内容包括:①随机方法是否适当;②是否做到分配隐藏;③是否实施盲法;④结果数据是否完整;⑤是否存在选择性报道偏倚;⑥是否存在其他偏倚。

队列研究采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[5]评价,量表包括研究人群选择 (4 个条目,4 分)、组间可比性 (1 个条目,2 分)、结果测量 (3 个条目,3 分)或暴露评价 (3 个条目,3 分)3 个部分,共 8 个条目,满分为 9 分,评价后分数越高则说明研究质量越高。7 分及以上为高质量研究,5~7 分为中等质量研究,4 分及以下为低质量研究。

1.4 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta-分析。二分类变量资料采用相对危险度 (RR) 为效应指标,连续性变量资料采用均数差 (MD) 为效应指标,各效应量均给出其点估计值和 95% 置信区间 (95%CI)。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析,若各研究结果间无统计学异质性,采用固定效应模型;若各研究结果间存在统计学异质性,采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型^[7]。文章潜在的代表性偏倚采用“漏斗图”分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得相关文献 282 篇,经逐层筛选后,最终纳入 12 个研究^[8-19],共 10 009 例患者,其中试验组 5 832 例,对照组 4 177 例。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价

纳入的 12 个研究中,3 个为队列研究,9 个为 RCT,12 个纳入研究的基本特征见表 1。

3 个队列研究根据 NOS 量表评分,结果均在 5~7 分,为中等质量研究;9 个 RCT 的偏倚风险评价结果见表 2。

2.3 Meta-分析结果

对术后输血率、术后盆腔引流量、术后 3~5 d 凝血功能指标及血小板计数等指标的 Meta-分析结果如下。

2.3.1 术后输血率 共纳入 4 个研究^[8-11],结果显示妇科手术围手术期使用 LMWH 不会增加术后输血率,与对照组比较差异无统计学意义 [RR=1.21, 95%CI (0.96, 1.53), $P=0.11$]。按研究类型进行亚组分析,各亚组内术后输血率组间均无显著差异,见图 1。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	研究设计	手术种类	样本数/例		干预措施		结局指标
			治疗	对照	治疗	对照	
Brumme 2012 ^[8]	队列研究	子宫切除	3 420	1 859	依诺肝素 20 or 40 mg/d 或 达肝素钠 2 500 or 5 000 IU/d	常规	①
Martino 2012 ^[9]	队列研究	妇科肿瘤	63	59	依诺肝素 20~40 mg/d	常规	①
Cyrkiewicz 2002 ^[10]	队列研究	妇科手术	1 871	1 785	速避凝(Fraxiparin) 7 500 ICU/d	常规	①
Maxwell 2001 ^[11]	RCT	妇科肿瘤	105	106	达肝素钠 5 000 u/d	常规	①
宋 莉 2014 ^[12]	RCT	子宫切除	25	25	低分子肝素 2 000 u/d	常规	②③④⑤
吕静敏 2016 ^[13]	RCT	子宫切除	54	53	低分子肝素 5 000 u/d	常规	②③④
杨柏柳 2007 ^[14]	RCT	妇科手术	32	32	低分子肝素 5 000 u/d	常规	②③④
许美华 2015 ^[15]	RCT	卵巢癌手术	50	50	低分子肝素钙 4 100 u/d	常规	②③④⑥
王湘全 2011 ^[16]	RCT	妇科肿瘤术	47	42	低分子肝素 5 000 u/d	常规	②③④⑤⑥
詹宇新 2008 ^[17]	RCT	妇科手术	49	49	达肝素 2 500 u/d	常规	②③⑥
瞿 红 2016 ^[18]	RCT	妇科手术	78	79	达肝素钠 5 000 u/d	常规	②③④⑥
吕静敏 2015 ^[19]	RCT	子宫切除	38	38	低分子肝素	常规	⑤

表2 RCT研究的偏倚风险评价

Table 2 Bias risk assessment of RCTs

纳入研究	随机方法	隐蔽分组	盲法	结果数据完整性(退出/失访)	选择性报告研究结果	其他偏倚
Maxwell 2001 ^[11]	计算机	不清楚	不清楚	退出	无	不清楚
宋 莉 2014 ^[12]	不清楚	不清楚	单盲	完整	无	不清楚
吕静敏 2016 ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
杨柏柳 2007 ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
许美华 2015 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
王湘全 2011 ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
詹宇新 2008 ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
瞿 红 2016 ^[18]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
吕静敏 2015 ^[19]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚

2.3.2 术后盆腔引流量 共有3个RCT^[12, 16, 19]观察了LMWH对妇科术后盆腔引流量的影响,结果显示试验组与对照组相比,术后盆腔引流量无显著差异($P=0.74$),见表3。

2.3.3 术后3~5 d凝血功能指标及血小板计数
①凝血酶原时间(PT):共纳入7个研究^[12-18],Meta-分析结果显示,试验组术后3~5 d凝血酶原时间与对照组比较无显著差异($P=0.38$)。②活化部分凝血活酶时间(APTT):共纳入7个研究^[12-18],结果显示,术后3~5 d试验组的活化部分凝血活酶时间明显长于对照组,差异有统计学意义($P=0.000\ 3$)。③D-二聚体(D-dimer):共纳入6个研究^[12-16, 18],

分析结果显示,术后3~5 d试验组的D-二聚体值明显低于对照组,差异有显著性($P=0.006$)。④血小板计数(PLT):共纳入4个研究^[15-18],结果显示试验组术后3~5 d血小板计数与对照组比较无显著差异($P=0.18$)。见表3。

2.4 敏感性分析

对于异质性较大者,进行敏感性分析。对D-dimer值进行Meta-分析时, $I^2=97\%$,逐项排除某一研究后重新进行Meta-分析, I^2 变化不大,结果与排除前的结果一致,提示系统评价稳定,结果可靠。

2.5 文献偏倚检测

用RevMan 5.3软件绘制漏斗图进行发表偏倚

表 3 术后 3~5 d 凝血功能指标、血小板计数以及术后盆腔引流量的比较

Table 3 Comparison of coagulation function, platelet count and postoperative pelvic flow rate at 3~5 days after operation

指标	研究数	n/例	异质性检验	统计方法	有效值估计	P 值
盆腔引流量	3	215	$P=0.09$, $I^2=58\%$	MD (rand), 95%CI	MD=1.32, 95%CI=-6.36~9.01	0.74
PT	7	665	$P=0.13$, $I^2=39\%$	MD (fixed), 95%CI	MD=0.06, 95%CI=-0.08~0.21	0.38
APTT	7	665	$P=0.39$, $I^2=5\%$	MD (fixed), 95%CI	MD=1.21, 95%CI=0.55~1.86	0.000 3
D-dimer	6	567	$P < 0.00001$, $I^2=97\%$	MD (rand), 95%CI	MD=-0.21, 95%CI(-0.37~-0.06)	0.006
PLT	4	444	$P=0.90$, $I^2=0\%$	MD (fixed), 95%CI	MD=-1.33, 95%CI=-3.25~0.60	0.18

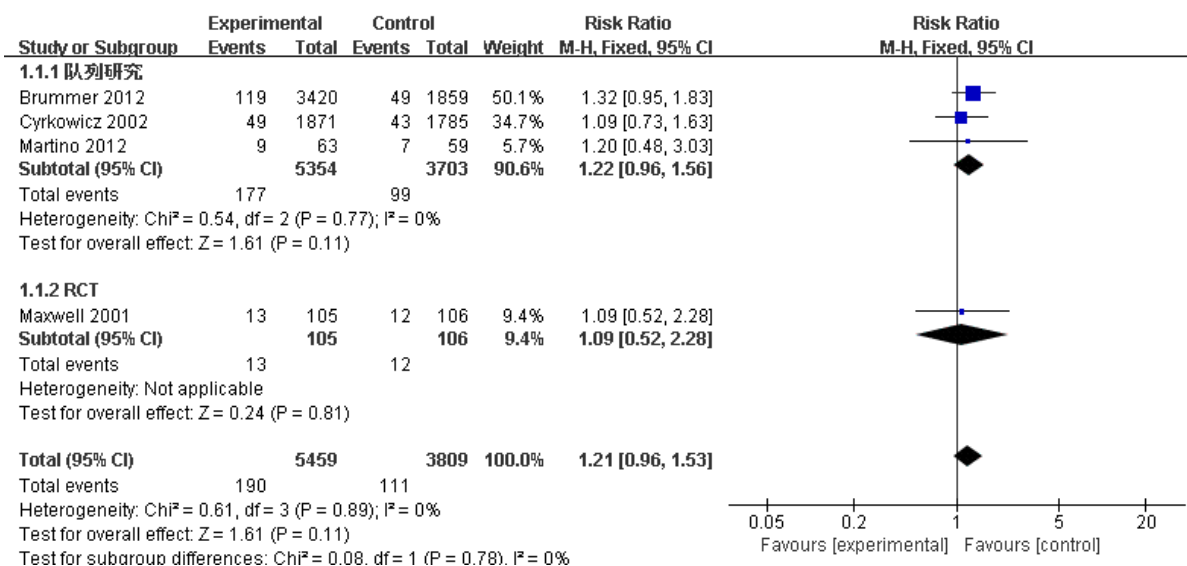


图 1 试验组与对照组术后输血率比较的 Meta-分析森林图

Fig. 1 Meta forest distribution map of the comparison of blood transfusion rate between the experimental group and the control group

的定性评估,结果显示,漏斗图大致对称,说明发表偏倚对研究结果的影响较低,见图 2。

3 讨论

3.1 妇科盆腔手术后 DVT 发生情况

妇科盆腔手术具有特殊的生理解剖位置,具有手术时间长、术后活动少和围手术期低血压等高危因素,会导致下肢血流缓慢、血液黏稠度增高,从而引起下肢 DVT,特别是妇科恶性肿瘤患者,DVT 发生率是非肿瘤患者的 14 倍^[20]。预防措施包括药物预防和机械装置,肝素可以有效降低术后静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的发生率,但肝素在使用中的风险也限制了其在临床的广泛使用^[21]。

3.2 LMWH 对妇科盆腔手术后出血量的影响

LMWH 相对分子质量为 4 000~6 500 道尔顿,为含有高亲和力戊糖结构的多糖,其中 25%~50%

所含糖单位小于 18,抗因子 Xa/抗因子 IIa 在 4:1~2:1;其次,LMWH 只能与抗凝血酶 III(ATIII)

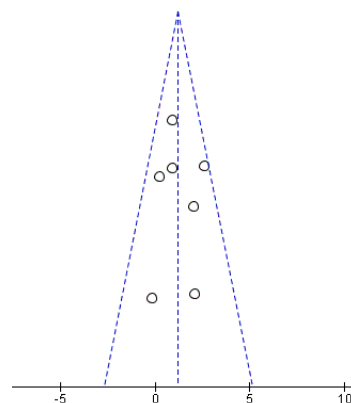


图 2 术后 3~5 d APTT 的发表性偏倚漏斗图

Fig. 2 Bias funnel plot of APTT at 3~5 days after operation

结合,不与血小板结合,血小板表面凝血酶的形成,以及血小板的聚集和释放,LMWH 均不能参与,故与普通肝素相比,该药具有较强的抗凝作用,而出血不良反应较少。

20 世纪 80 年代国外大量的病例对照试验对围手术期使用 LMWH 预防深静脉血栓形成进行研究,有效性与普通肝素相当,也不会引起更多的出血,体现出 LMWH 的优势,近年来国内也有很多类似研究^[22]。本研究比较围手术期使用 LMWH 与不使用抗凝药物对出血量的影响,结果显示,术后输血量、术后盆腔引流量在两组间没有显著差异,即 LMWH 不会增加出血量,围手术期使用是安全的。

3.3 LMWH 对妇科盆腔手术后凝血功能影响

PT 反应外源性凝血系统,如果时间延长代表凝血因子 I、II、V、VII、X 缺乏或活性降低;APTT 反映内源性凝血系统,APTT 延长代表因子 VIII、IX、X、XI、XII 缺乏或它们的抗凝物质增多,缩短则见于血栓性疾病或血栓前状态。根据 LMWH 的药理作用特点,按照规定的预防剂量使用时,不会显著改变 PT、APTT 值,不需要常规监测。Meta-分析结果显示,术后 3~5 d 的 PT 值在两组间没有显著差异,而 APTT 值试验组显著长于对照组,差异有统计学意义。原因主要有两点,一方面对照组没有采用药物预防,术后 3~5 d 尚处于高凝状态,APTT 值相对较短;另一方面,LMWH 抗凝作用依赖于 ATIII,而 ATIII 可以抑制凝血因子 IXa、Xa、XIa、XIIa 的活性,这 4 种因子主要存在于内源性凝血系统,从药理作用来解释,LMWH 对 APTT 会有一定的影响,只是按照说明书推荐剂量使用时,这种影响比较小。

D-二聚体是纤维蛋白降解产物中的片段,是纤溶活化的分子标志物,其出现反映体内处于高凝状态^[23]。本次研究没有比较术前、术后 D-二聚体的变化趋势,而是横向比较两组间术后 3~5 d 的 D-二聚体差异,试验组明显低于对照组。由于术中存在组织损伤,术后凝血和纤溶系统被激活,D-二聚体是普遍高于术前的。本次结果则说明低分子肝素可以改善术后高凝状态。

肝素诱导的血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 是一种免疫反应,肝素与血小板释放因子 4 (platelet factor 4, PF4) 结合后诱导抗体产生。抗体与肝素-PF4 相连形成复合物激活血小板,激活后的血小板发生一系列反应,包括:

血小板微颗粒释放、纤维蛋白原受体上调、血小板聚集^[24],这些反应导致大量血小板被消耗。血小板数量进行性减少是 HIT 的主要表现,而且多发生于应用肝素 5 d 后,停药 5~7 d 后升至正常。本研究评估了术后 3~5 d 的血小板计数,两组间没有差异。这个区间是大多数患者使用肝素的第 3~5 d,可能血小板减少还未出现。要探讨低分子肝素对血小板计数的影响,可能需要更长时间的观察。

3.4 本研究的不足和改进方向

本次 Meta-分析在比较 D-二聚体时纳入的研究间存在高异质性,分析其原因可能为:(1)不同研究所用 LMWH 品种不同,剂量和用法也不同;(2)不同研究测定 D-二聚体方法不同,参考标准不同;(3)不同研究手术类型不同,有恶性疾病也有良性疾病;(4)除了 RCT 外,还纳入了 3 项大样本的队列研究。

本研究还存在一定的局限性,如:(1)纳入研究数较少,且样本量偏小,可能导致 Meta-分析的检验效能不足;(2)纳入研究的 RCT 质量不高,1 个研究^[1]是计算机产生随机数字,1 个研究^[12]采用单盲,其他研究均未描述具体的随机方法、隐蔽分组,纳入研究存在实施偏倚、测量偏倚和选择性偏倚的高度可能性,从而可能影响 Meta-分析结果的可靠性;(3)亚组分析中,仅对不同研究类型进行了亚组分析,对不同手术类型、不同 LMWH 品种,由于文献描述不完整,无法进一步进行亚组分析。此外,本次 Meta-分析由于 RCT 研究质量不高,且数量偏少,故纳入了 3 个队列研究,尽管这样可以使样本量更大,结果更客观,但同时由于队列研究本身偏倚角度,也造成了此次 Meta-分析的高异质性。鉴于以上问题,希望有较大样本的临床数据对其进行阐释,或在不久的将来,可以进一步纳入更多的大样本量的 RCT 研究,对该问题进行更深入的亚组分析,以期对临床有更高的指导价值。

综上,Meta-分析显示低分子肝素预防妇科术后深静脉血栓形成是安全的,不增加术后输血量,术后盆腔引流量,对凝血酶原时间和血小板计数无影响,可以延长术后 3~5 d 的活化部分凝血活酶时间,改善术后高凝状态。但是,受纳入研究的数量和质量限制,本研究结论尚需进一步开展更多高质量的临床研究进行验证。

参考文献

- [1] Falck-ytter Y, Francis C W, Johanson, et al. American

- College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e278S-325S.
- [2] 黄静, 李力. 妇科恶性肿瘤围手术期患者深静脉血栓预防措施的系统评价 [J]. 国际妇产科学杂志, 2015, 42(2): 169-174.
- [3] Cook G, Depares J, Singh M, et al. Readmission after hysterectomy and prophylactic low molecular weight heparin: retrospective case-control study [J]. BMJ, 2006, 332(7545): 819-820.
- [4] 曾宪涛, 包翠萍, 曹世义, 等. Meta 分析系列之三: 随机对照试验的质量评价工具 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(3): 183-185.
- [5] Wells G A, Shea B, O'connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in Meta-analyses [EB/OL]. [2017-11-28]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm.
- [6] Yuhara H, Steinmaus C, Cohen S E, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer [J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(11): 1911-1921.
- [7] 王丹, 翟俊霞, 牟振云, 等. Meta 分析中的异质性及其处理方法 [J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(10): 1115-1118.
- [8] Brummer T H, Heikkinen A, Jalkanen J, et al. Pharmaceutical thrombosis prophylaxis, bleeding complications and thromboembolism in a national cohort of hysterectomy for benign disease [J]. Hum Reprod, 2012, 27(6): 1628-1636.
- [9] Martino M A, George J G, Chen C C, et al. Preoperative enoxaparin is safe to use in major gynecologic surgery for prophylaxis of venous thromboembolism: a retrospective cohort study [J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(4): 681-685.
- [10] Cyrkowiec A. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of low molecular weight heparin. Gynecological ward retrospective analysis [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2002, 100(2): 223-226.
- [11] Maxwell G L, Synan I, Dodge R, et al. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial [J]. Obstet Gynecol, 2001, 98(6): 989-995.
- [12] 宋莉, 贺伟忠, 王继红, 等. 小剂量低分子肝素对阴式子宫切除围术期凝血功能的影响 [J]. 临床医学, 2014, 34(4): 14-15.
- [13] 吕静敏, 李二雷, 张佩, 等. 低分子肝素预防子宫切除术后下肢静脉血栓的临床研究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(2): 241-244.
- [14] 杨柏柳, 张震宇, 郭淑丽. 妇科手术后预防下肢深静脉血栓形成对患者凝血功能的影响 [J]. 现代妇产科进展, 2007, 16(4): 278-280.
- [15] 许美华, 邱锡坚, 陈县, 等. 低分子肝素钙联合气压波治疗仪预防卵巢癌术后下肢深静脉血栓形成的临床观察 [J]. 广东医学院学报, 2015, 33(1): 110-112.
- [16] 王湘全. 低分子肝素预防妇科肿瘤术后下肢深静脉血栓形成的研究 [J]. 医学临床研究, 2011, 28(7): 1305-1307.
- [17] 詹宇新, 张震宇. 不同剂量低分子肝素预防妇科盆腔手术后下肢深静脉血栓的研究 [A]//2008 年全国妇产科围手术期相关问题及治疗并发症学术研讨会论文集 [C]. 郑州. 2008: 148-160.
- [18] 瞿红, 吕静敏, 张震宇, 等. 间歇性气囊加压与低分子肝素预防妇科良性病变手术治疗后下肢深静脉血栓形成的对比研究 [J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(5): 333-336.
- [19] 吕静敏, 李二雷, 张佩, 等. 低分子肝素不同频次用于预防子宫切除术后下肢静脉血栓的疗效对比观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(34): 7125-7128.
- [20] Martino M A, Borges E, Williamson E, et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology [J]. Obstet Gynecol, 2006, 107(3): 666-671.
- [21] Rahn D D, Mamik M M, Sanses T V, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic surgery: a systematic review [J]. Obstet Gynecol, 2011, 118(5): 1111-1125.
- [22] 张群. 利伐沙班与低分子肝素对下肢骨折后深静脉血栓的预防效果比较 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(4): 627-630.
- [23] 王彬彬, 张晓兰, 陈培丰. 艾迪注射液治疗 15 例高凝状态结直肠癌的临床观察 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(4): 475-477.
- [24] Warkentin T E, Hedde N M. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia [J]. Curr Hematol Rep, 2003, 2(2): 148-157.